



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 Offenlegungsschrift
10 DE 101 06 024 A 1

51 Int. Cl. 7:
C 07 D 311/80
A 61 K 35/78

21 Aktenzeichen: 101 06 024.6
22 Anmeldetag: 9. 2. 2001
43 Offenlegungstag: 22. 8. 2002

DE 101 06 024 A 1

71 Anmelder:
THC Pharm GmbH, 65934 Frankfurt, DE
74 Vertreter:
Reinhardt Pohlmann Partnerschaft, 75172
Pforzheim

72 Erfinder:
Steup, Christian Werner Karl, 60528 Frankfurt, DE
56 Entgegenhaltungen:
US 53 42 971 A
US 52 27 537 A
Deutsche Apotheker Z. 136(34), 22.08.96, S. 35,36,
38;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Verfahren zur Herstellung von Dronabinol

57 Es wird ein Verfahren zur Herstellung von Dronabinol beschrieben, bei dem man
a) Cannabidiol als Cannabidiolsäure aus Faserhanf isoliert,
b) das ggf. durch Decarboxylierung gewonnene Cannabidiol in Gegenwart von Lewis-Säuren in einem nicht-polaren Lösungsmittel zu Dronabinol zyklisiert,
c) dieses durch ein chromatographisches Verfahren isoliert und
d) den aus dem Eluat nach Abdestillation des Lösungsmittels gewonnenen Rückstand durch Vakuumdestillation reinigt.
Das Dronabinol kann bspw. für Rezepturzwecke in einer damit gefüllten Spritze und als Inhalatlösung zur thermischen Vernebelung mit heißer Luft angewendet werden.

DE 101 06 024 A 1

Beschreibung

[0001] Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Dronabinol aus Faserhanf.

[0002] Dronabinol ist ein Cannabinoid mit der chemischen Bezeichnung (6aR-trans)-6a,7,8,10a-tetrahydro-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-1-ol. Dronabinol (= Δ^9 -Tetrahydrocannabinol) ist ein natürlicher Bestandteil verschiedener Cannabis-Pflanzen, aus denen er durch Extraktion gewonnen werden kann. Dronabinol kann auch chemisch synthetisiert werden und ist ein blaß-gelbes, harziges Öl, das bei Raumtemperatur klebrig ist und bei kühler Lagerung hart wird. Es ist im Wasser unlöslich, kann aber in Ölen wie Sesamöl gelöst werden.

[0003] Aus dem US-Patent 4 025 516 ist bereits ein Verfahren zur Herstellung von Δ^9 -Tetrahydrocannabinol durch Kondensation des (+)-p-Mentha-2,8-dien-1-ol mit Olivetol in Gegenwart von BF_3 -Etherat bekannt. In der US-Patentschrift 5 342 971 ist außerdem die Synthese von Dronabinol aus Cannabidiolsäureestern in Gegenwart von Lewis-Säuren und anschließender Hydrolyse beschrieben. Darüber hinaus ist auch schon in der US-Patentschrift 5 227 537 die Synthese von Dronabinol aus Hydroxy-Cannabidiol mit Lewis-Säuren bekannt. Die Herstellung von Dronabinol aus Tetrahydrocarbinol-reichem Cannabis mit anschließender Destillation und/oder Chromatographie ist in der internationalen Patentanmeldung WO 00/25127 beschrieben.

[0004] Die vorstehend genannten synthetischen Verfahren sind entwickelt worden, weil eine Isolierung des Δ^9 -Tetrahydrocannabinols aus Cannabis indica gesetzlich verboten ist, z. B. durch die Bestimmungen des deutschen Betäubungsmittelgesetzes. Da die synthetischen Verfahren jedoch sehr aufwendig sind, andererseits Dronabinol wegen seiner immunsuppressiven und zytostatischen Eigenschaften, vor allem aber zur Linderung der bei der Krebstherapie auftretenden Nebenwirkungen zunehmende medizinische Bedeutung gewinnt, stellte sich die Aufgabe, ein einfaches Verfahren zur Herstellung von Dronabinol aus Pflanzenmaterialien zu gewinnen, das im Einklang mit den zu beachtenden gesetzlichen Bestimmungen steht. Als zulässig wird die Gewinnung des Δ^9 -Tetrahydrocannabinols aus dem Faserhanf (Cannabis sativa) angesehen.

[0005] Gegenstand der Erfindung ist deshalb ein Verfahren zur Herstellung von Dronabinol, bei dem man

- a) Cannabidiol oder Cannabidiolsäure aus Faserhanf isoliert,
- b) das ggf. durch Decarboxylierung gewonnene Cannabidiol in Gegenwart von Lewis-Säuren in einem nicht polaren Lösungsmittel zum Dronabinol zyklisiert,
- c) dieses durch ein chromatographisches Verfahren isoliert und
- d) den aus dem Eluat nach Abdestillation des Lösungsmittels gewonnenen Rückstand durch Vakuumdestillation reinigt.

[0006] Zur erfindungsgemäßen Herstellung von Dronabinol werden vorteilhafterweise zunächst die Blüten oder auch die Blätter des aus zertifiziertem Saatgut erzeugten Faserhanfs vom übrigen Pflanzenmaterial abgetrennt und nach dem Trocknen gesiebt. Es ist aber auch möglich, das von den Stengelteilen befreite, geschnittene Pflanzenmaterial ohne vorheriges Sieben für die Extraktion der Wirkstoffe einzusetzen. Da die Cannabidiolsäure und das Cannabidiol vor allem in den auf der Blatt- oder Blütenoberfläche angeordneten Harzdrüsen angereichert sind, und diese Drüsen durch das Sieben mechanisch vom restlichen Pflanzenmaterial abgetrennt werden können, gelingt es auf diesem Weg,

ein Material zu gewinnen, dass die als Ausgangsstoffe für die Dronabinol-Synthese erforderliche Cannabidiolsäure und das Cannabidiol in recht hohen Konzentrationen enthält.

[0007] Aus den durch das Sieben gewonnenen Blütenbestandteilen oder dem geschnittenen Pflanzenmaterial werden erfindungsgemäß dann die Wirkstoffe durch Extraktion mit einem nicht polaren Lösungsmittel, z. B. Benzin, isoliert. Zweckmäßigerweise erfolgt die Extraktion der Wirkstoffe in der Weise, dass man frische Blüten oder frisches Pflanzenmaterial mit einem Lösungsmittel behandelt, das bereits durch einen früheren Extraktionsvorgang mit Wirkstoffen angereichert ist. Auf diese Weise lässt sich die Wirkstoffkonzentration im Lösungsmittel kontinuierlich erhöhen, ohne dass eine Abdestillation des Lösungsmittels erforderlich ist. Da die Lösungsmittelbehandlung des Pflanzenmaterials bei Zimmertemperatur vorgenommen werden kann, wird damit eine thermische Decarboxylierung der aus den Blütenbestandteilen isolierten Cannabidiol-Säure weitgehend vermieden.

[0008] In dem so gewonnenen Lösungsmittel-Extrakt liegen je nach Alter und Vorbehandlung des Pflanzenmaterials Cannabidiol und Cannabidiol-Säure häufig nebeneinander vor. Während aus frischem Pflanzenmaterial ganz überwiegend die Cannabidiol-Säure gewonnen wird, überwiegt bei älterem Pflanzenmaterial das Cannabidiol.

[0009] Die weiteren Schritte zur Gewinnung des Cannabidiols hängen nun davon ab, ob in dem Blütenextrakt vorwiegend die Cannabidiol-Säure oder das Cannabidiol vorliegt.

[0010] Zur Gewinnung der Cannabidiol-Säure aus dem Lösungsmittel-Extrakt wird dieser mit einer wässrigen Lauge, vorzugsweise in einer Gegenstromextraktion in Gegenwart eines Reduktionsmittels, behandelt, wobei die Cannabidiol-Säure unter Salzbildung in der wässrigen Phase gelöst wird. Hieraus wird die Säure nach dem Ansäuern ausgefällt.

[0011] Liegt jedoch der Wirkstoff überwiegend als freies Cannabidiol vor, wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in einem polaren organischen Lösungsmittel aufgelöst, wobei unerwünschte lipophile Bestandteile ausfallen und abfiltriert werden. Der Wirkstoff wird dann durch Eindampfen des Filtrats gewonnen.

[0012] Ist in dem Lösungsmittel-Extrakt ein Gemisch von Cannabidiol-Säure und Cannabidiol enthalten, empfiehlt sich die Behandlung des Lösungsmittel-Extraktes zunächst mit einer wässrigen Alkalilösung und einer anschließenden Extraktion des in dem organischen Lösungsmittel zurückgebliebenen Cannabidiols mittels eines polaren organischen Lösungsmittels.

[0013] Die in den so gewonnenen Extrakten enthaltene Cannabidiolsäure wird anschließend durch Erhitzen decarboxyliert, dann das entstandene Cannabidiol im Vakuum schonend destilliert und zur Kristallisation gebracht. Die Decarboxylierung erfolgt unter Ausschluss von Sauerstoff, also entweder im Vakuum oder unter einem Schutzgas wie Stickstoff. Die Kristallisation des Cannabidiols wird durch Verreiben des Destillats z. B. mit Petroläther erleichtert.

[0014] Das so erhaltene Cannabidiol wird nach dem erfindungsgemäßen Verfahren dann vorteilhafterweise mit Hilfe von Lewis-Katalysatoren, ggf. unter Zusatz basischer Trocknungsmittel zu Dronabinol zyklisiert. Als geeignete Lewis-Säuren werden wasserfreie Salze von Silber, Zinn, Zink oder Magnesium, z. B. Zinkchlorid, Zinkbromid, Zinkjodid, Zinktrifluormethansulfonat, Zinnchlorid, Zinnbromid, Zinnjodid, Zinntrifluormethansulfonat, Magnesiumchlorid, Magnesiumbromid, Magnesiumjodid, Magnesiumtrifluormethansulfonat, Silberchlorid, Silberbromid, Silberjodid, Silbertrifluormethansulfonat in einem organischen

Lösungsmittel eingesetzt.

[0015] Das so erhaltene Rohdronabinol wird anschließend chromatographisch gereinigt. Hierzu wird eine Lösung des Rohdronabinols in einem organischen Lösungsmittel z. B. über eine Kieselgelsäule gegeben. Nach Entfernung des Lösungsmittels aus dem Eluat wird der Rückstand anschließend einer Hochvakuumdestillation unterworfen, wobei sich eine Kurzwegdestillation oder eine Destillation im Kugelrohr, vorzugsweise unter Zusatz von Basen, besonders bewährt haben.

[0016] Das hierbei gewonnene Endprodukt ist hochreines Dronabinol, das bei Zimmertemperatur eine viskose Flüssigkeit ist, sich jedoch bei höherer Temperatur verflüssigt und z. B. bei Temperatur von 60 bis 80°C ohne weiteres in eine kalibrierte, gasdichte Glasspritze einfüllen lässt. Diese mit dem Dronabinol gefüllte Glasspritze wird an Apotheken ausgeliefert, die nach gelinder Erwärmung der Glasspritze den verflüssigten Inhalt genau dosieren und daraus verschiedenartige Arzneimittel herstellen können, z. B. flüssige Arzneimittel durch Zugabe genau abgemessener Mengen Dronabinols z. B. zu Sesamöl oder anderen Speiseölen, mit Dronabinol gefüllte Gelatinekapseln, in denen das Dronabinol von Oleum Cacao aufgenommen und in den Kapseln fixiert wird oder auch Inhalatlösungen, in denen das Dronabinol in Alkohol gelöst wird.

[0017] Das so gewonnene Dronabinol lässt sich auch aus einer alkoholischen Lösung mit Hilfe eines speziellen Inhalators (z. B. Inhalator Vulcano der Fa. Vapormed) so applizieren, dass der Wirkstoff mit Hilfe eines heißen Luftstromes in einem geschlossenen Beutel verdampft wird, aus dem es als Aerosol inhaliert werden kann. Durch diese Form der Applikation ist eine besonders hohe Bioverfügbarkeit gewährleistet. Durch Zusatz von weiteren Stoffen wie Cannabidiol und/oder ätherischen Ölen und/oder Lokalanästhetika kann die Bioverfügbarkeit weiter verbessert werden, da die Reizung der Luftwege bei der Inhalation gesenkt wird und so eine längere Verweilzeit des Aerosols in der Lunge möglich ist.

[0018] Das erfindungsgemäße Verfahren ist durch eine Reihe von beachtlichen Vorteilen ausgezeichnet. Zunächst einmal ist zu betonen, dass der als Ausgangsmaterial eingesetzte Faserhanf ohne Probleme angebaut werden kann, da er keinen gesetzlichen Beschränkungen unterliegt.

[0019] Verfahrensmäßig ist ein besonderer Vorteil darin zu sehen, dass der Einsatz eines bereits Wirkstoffe enthaltenden organischen Lösungsmittels zur Extraktion des Pflanzenmaterials zu einer überaus erwünschten Erhöhung der Wirkstoffkonzentration führt, ohne dass bei der Extraktgewinnung eine Belastung durch thermische Konzentrierung erfolgt. Hierdurch wird die Decarboxylierung der Cannabidiol-Säure weitgehend verhindert. Die Extraktion der Cannabidiol-Säure aus dem Lösungsmittelextrakt mit Hilfe von wässrigen Alkali, die zweckmäßigerweise durch Gegenstromextraktion zu einer selektiven Anreicherung der Wirkstoffe führt, reduziert gleichzeitig auch den Gehalt an etwa vorhandenen Pestiziden erheblich.

[0020] Ein weiterer Vorteil ist darin zu sehen, dass die thermische Decarboxylierung des aus dem Pflanzenmaterial gewonnenen Extraktückstandes Probleme verhindert, die bei der destillativen Aufarbeitung des Rohrproduktes durch eine dann erfolgende Gasentwicklung entstehen würden.

[0021] Ein weiterer verfahrensmäßiger Vorteil lässt sich dadurch erreichen, dass man das durch Zyklisierung von Cannabidiol gewonnene Dronabinol zunächst durch Destillation und Kristallisation reinigt und damit die anschließende chromatographische Aufarbeitung erleichtert.

[0022] Bei allen Synthesen des Δ^9 -Tetrahydrocannabinols muss darauf geachtet werden, dass das thermodynamisch

stabilere, aber für die medizinische Anwendung uninteressante Δ^8 -Tetrahydrocannabinol nicht entsteht. Die Gefahr einer Bildung des Δ^8 -Tetrahydrocannabinols besteht grundsätzlich auch bei der erfindungsgemäßen Zyklisierung mit BF_3 -Etherat, jedoch kann diese unerwünschte Reaktion verhindert werden, wenn bei der Zyklisierung ein basisches Trocknungsmittel eingesetzt wird.

[0023] Noch vorteilhafter ist die Verwendung schwacher Lewis-Säuren, weil dann die Bildung des Δ^8 -Tetrahydrocannabinols deutlich verringert wird.

[0024] Eine besonders wichtige Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung ist in dem Abfüllen des hochgereinigten Dronabinols in Spritzen zu sehen, aus denen problemlos kleinere Mengen Dronabinols für Rezepturzwecke entnommen werden können, ohne dass die Restmengen der sauerstoffempfindlichen Substanz mit Luft in Berührung kommen.

[0025] Das erfindungsgemäße Verfahren eröffnet somit einen neuen und einfachen Zugang zu dem für medizinische Zwecke immer wichtiger werdenden Dronabinol.

Beispiel 1

Herstellung von Dronabinol

[0026] Zu einer Lösung von 5 g Cannabidiol in 1600 ml Methylenchlorid wird unter Rühren 5 ml Bortrifluoridetherat zugegeben und die Lösung bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach beendeter Reaktion wird mit der Zugabe von 500 ml Wasser gestoppt. Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittel entstehende Rückstand enthält

Cannabidiol	1,14%
Iso-Tetrahydrocannabinol	18,67%
Δ^8 -Tetrahydrocannabinol	5,59%
Dronabinol	74,60%.

[0027] Das Gemisch wird mittels präparativer HPLC in seine Bestandteile aufgetrennt und das gereinigte Dronabinol einer Vakuumdestillation unterzogen.

Beispiel 2

[0028] Zu einer Lösung von 5 g Cannabidiol in 1600 ml Methylenchlorid und 5 g Kaliumcarbonat wird unter Rühren 5 ml Bortrifluoridetherat zugegeben und die Lösung bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach beendeter Reaktion wird mit der Zugabe von 500 ml Wasser gestoppt. Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittel entstehende Rückstand enthält

Cannabidiol	1,00%
Iso-Tetrahydrocannabinol	13,87%
Δ^8 -Tetrahydrocannabinol	1,59%
Dronabinol	82,40%

[0029] Die Aufarbeitung erfolgt entsprechend Beispiel 1

Beispiel 3

[0030] Eine Lösung von 5 g Cannabidiol in 1600 ml Dichlorethan mit 10 g Zinkchlorid wird 24 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach beendeter Reaktion wird mit der Zugabe von 500 ml Wasser gestoppt. Der nach dem Abdestillieren

des Lösungsmittels entstehende Rückstand enthält

Cannabidiol	2,87%
Iso-Tetrahydrocannabinol	5,75%
Δ^8 -Tetrahydrocannabinol	5,01%
Dronabinol	86,37%

[0031] Die Aufarbeitung erfolgt entsprechend Beispiel 1

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Dronabinol, **dadurch gekennzeichnet**, dass man
 - a) Cannabidiol oder Cannabidiolsäure aus Faserhanf isoliert,
 - b) das ggf. durch Decarboxylierung gewonnene Cannabidiol in Gegenwart von Lewis-Säuren in einem nicht polaren Lösungsmittel zum Dronabinol zyklisiert,
 - c) dieses durch ein chromatographisches Verfahren isoliert und
 - d) den aus dem Eluat nach Abdestillation des Lösungsmittels gewonnenen Rückstand durch Vakuumdestillation reinigt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man aus den Blüten oder Blättern des Faserhanfs die wirkstoffhaltigen Anteile extrahiert.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man aus den durch Sieben gewonnenen Bestandteilen die Wirkstoffe durch Extraktion mit einem nicht polaren Lösungsmittel isoliert.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man die Wirkstoffe in dem Lösungsmittel durch Extraktion frischen Pflanzenmaterials mit einem bereits Wirkstoffe enthaltenden Lösungsmittel ohne Abdestillation des Lösungsmittels anreichert.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man zur Reinigung der Wirkstoffe
 - a) den Extrakt mit wässriger Lauge behandelt, aus der nach den Ansäuren die freien Carbonsäuren ausgefällt werden und/oder
 - b) das Lösungsmittel abdestilliert und den Rückstand in einem polaren, organischen Lösungsmittel auflöst, wobei unerwünschte lipophile Bestandteile ausfallen und abfiltriert werden, und dann den im Filtrat enthaltenen Wirkstoff durch Eindampfen gewinnt,
 den nach a) und/oder b) gewonnenen Rückstand durch Erhitzen decarboxyliert, dann im Vakuum destilliert und das entstandene Cannabidiol zur Kristallisation bringt.
6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man das Cannabidiol durch Zusatz von BF_3 -Etherat, ggf. in Gegenwart eines alkalischen Trocknungsmittels, in einem organischen Lösungsmittel zu Dronabinol zyklisiert.
7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man das Cannabidiol durch Zusatz schwacher Lewis-Säuren in einem organischen Lösungsmittel zu Dronabinol zyklisiert.
8. Verfahren nach den Ansprüchen 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, dass man die Dronabinol enthaltende Lösung auf einer Kieselgelsäule chromatographiert.
9. Verfahren nach den Ansprüchen 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass man den aus dem Eluat gewonnenen Rückstand von Dronabinol durch eine Hochvaku-

umdestillation reinigt.

10. Spritze, dadurch gekennzeichnet, dass sie mit Dronabinol gefüllt ist.

11. Inhalationslösung zur thermischen Vernebelung mit heißer Luft, dadurch gekennzeichnet, dass sie Dronabinol enthält.

12. Inhalationslösung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich Cannabidiol, ein Lokalanästhetikum und/oder ätherische Öle enthält.